

Avaliação da estabilidade de cremes empregando diferentes agentes de consistência

Avaliation of emulsion's stability using different consistency agent

Karin dos Santos Proença¹, Raquel Marçiliano Roma¹, Robson Vicente Machado de Oliveira²,
Marcos Moisés Gonçalves² & Marta Maria Duarte Carvalho Vila²

RESUMO – Emulsões são sistemas organizados, heterogêneos, termodinamicamente instáveis, formados por duas fases imiscíveis. Emulsões podem ser obtidas pela associação de substâncias aquosas e oleosas através de tensoativos, cuja adequada formulação define propriedades terapêuticas tóxicas e validade. Neste trabalho, foram desenvolvidas e avaliadas formulações de emulsões óleo em água (O/A) contendo diferentes matérias-primas responsáveis por emulsificação (álcool cetostearílico sulfatado ou etoxilado), incremento de consistência da fase oleosa (álcool cetostearílico livres) ou da fase aquosa (hidroxietilcelulose ou polímero carboxi-vinílico), antioxidante (EDTA, metabisulfito de sódio ou butilhidroxitolueno), emoliente (óleo de babaçu e oleato de decila), hidratação indireta (extrato de camomila) e despigmentação (ácido kójico). As formulações foram submetidas aos ensaios preliminares de estabilidade física (armazenamento a $40 \pm 2^\circ\text{C}$, centrifugação a 1500 rpm e estresse térmico) e estabilidade acelerada. Observou-se que somente as formulações contendo hidroxietilcelulose e álcool cetostearílico sulfatado (ACES) ou etoxilado (ACEE) foram consideradas estáveis por até 60 dias. Estudos para seleção de antioxidantes devem ser realizados, uma vez que, os empregados nas formulações não se mostraram eficazes.

PALAVRAS-CHAVE – Emulsão, estabilidade, agente de consistência.

SUMMARY – Emulsions are heterogeneous termodinamically instable systems obtained by oil and aqueous substances association with tensoactives agents and the correct formulation of these systems define the topic therapeutic action and the expiration time. In this work oil in water (O/W) formulations had been developed and evaluated different raw-materials, responsible for emulsification (sulfated or ethoxylated cetostearyl alcohol) and oil phase (cetostearyl alcohol) or water phase (hydroxyethylcellulose or carboxy-vinyl polymer) viscosity increase, antioxidant (EDTA, sodium metabisulfite or butylhydroxytoluene), emollient oil (babaçu or decil oleate), indirect moisturizing (chamomile extract) or depigmentation (kojic acid). The formulations had been submitted to preliminary physical stability tests (storage at $40 \pm 2^\circ\text{C}$, 1500 rpm centrifugation or termic stress) and physical acelerated stability tests. The results showed that the systems containg hydroxyethylcellulose and sulfated or etoxylated cetostearyl alcohol were stable and the antioxidant system failed.

KEYWORDS – Emulsion, stability, consistency agent.

INTRODUÇÃO

Emulsões são sistemas heterogêneos, termodinamicamente instáveis, formados pela associação de substâncias lipofílicas com hidrofílicas através dos agentes de tensão superficial, onde uma das fases fica descontinuada e dispersa em gotículas, envolvidas pelos agentes tensoativos emulsificantes, responsáveis pela estabilidade física e a manutenção da dispersão entre essas fases. Nesses sistemas, quando há predominância da fase aquosa, são denominados emulsões O/A (óleo em água) e quando predomina a oleosa, são denominados emulsões A/O (água em óleo) (Barata, 2002). As emulsões tipo O/A são mais utilizadas devido ao seu aspecto menos oleoso, mais agradável tanto para aplicação tópica (loções, leites e cremes) quanto à administração por via oral (emulsões farmacêuticas) (Ribeiro, 2002; Prista *et al.*, 2003).

As unidades estruturais das emulsões são as micelas, que são formadas pela dispersão em gotículas da fase de menor proporção, as quais são envolvidas por

uma camada de agente emulsificante, com sua parte da molécula de mesma característica de solubilidade voltada para a gotícula. Desse modo, no interior das micelas encontra-se a fase interna dispersa de modo descontínuo, isto é, gotículas fracionadas e separadas entre si e em relação à fase externa de maior proporção. Quando essas micelas apresentam-se com diâmetro médio uniforme e distância intermicelar regular (sistemas monodispersos) as formulações apresentam maior estabilidade, e quando as micelas apresentam-se em tamanhos e distâncias pouco regulares (sistemas polidispersos) ocorre menor estabilidade devido à tendência de separação das fases (Voigt, 1982).

A fase oleosa das emulsões O/A é constituída pelos elementos graxos da formulação, podendo conter óleos de origem vegetal, animal, mineral ou sintética, como óleos vegetais brasileiros, lanolina, vaselina e silicone, respectivamente. Nessa fase também são incorporados os princípios ativos lipossolúveis, além de agentes emolientes não oclusivos como os ésteres (oleato de decila ou Cetiol® V). Os óleos vegetais têm

Recebido em 26/6/2006

¹Acadêmicas do Curso de Farmácia da Universidade de Sorocaba - Uniso;

²Professores do Curso de Farmácia da Universidade de Sorocaba - Uniso

tido sua utilização destacada em função de propriedades como baixa viscosidade e baixa massa molecular, que os torna menos oclusivos que os óleos minerais, com boa penetração epidérmica para transporte de agentes terapêuticos; compatibilidade com a pele e fornecimento de nutrientes como os tocoferóis, carotenóides e ácidos graxos essenciais (Silva & Soares, 1996).

Na fase aquosa são dissolvidos componentes hidrossolúveis como umectantes, emulsificantes, princípios ativos, conservantes, corantes, etc. Os agentes emulsificantes são substâncias que atuam sobre a tensão superficial e interfacial dos líquidos, facilitando a obtenção e estabilização das emulsões com grande influência na definição das propriedades e manutenção da estabilidade dos sistemas emulsionados. Os agentes emulsificantes são substâncias anfífilas caracterizadas por apresentarem duas regiões distintas em sua estrutura química, chamadas de região hidrofílica, que pode ser aniônica, catiônica ou não-iônica, e região hidrofóbica, que são cadeias hidrocarbônicas saturadas ou insaturadas, anéis aromáticos ou heterocíclicos (Florence & Attwood, 2003). Nessa fase ainda podem ser incluídos agentes geleificantes, como hidroxietilcelulose (HEC) ou polímero carboxi-vinílico (PCV), comercializados com as respectivas denominações: Natrosol® e Carbopol® 940. A finalidade desses agentes é promover maior estabilidade das micelas, evitando a coalescência, floculação, ou seja, separação de fases.

De maneira geral, os agentes emulsificantes podem ser formados a partir dos mesmos álcoois e ácidos graxos utilizados como agentes de consistência da fase oleosa. No caso de tensoativos iônicos, álcoois graxos como o cetosteárico (ACE) podem sofrer sulfatação e neutralização, formando tensoativos aniônicos como o álcool cetosteárico sulfatado (ACES). Os tensoativos não-iônicos também podem ser formados a partir desses mesmos álcoois graxos, através da reação de polimerização com óxido de etileno, formando, por exemplo, o álcool cetosteárico etoxilado (ACEE). Essas matérias-primas são comercializadas em pré-formulações que contêm agentes de consistência lipofílicos e tensoativos derivados de materiais graxos, tais como a cera Lanette® N, que é tensoativo aniônico contendo aproximadamente 10% de ACES e ACE, e também as ceras Crodabase® e Polawax®, ambas de caráter não-iônico, formadas a partir de ACEE e ACE. Contudo, os componentes presentes nessas pré-formulações podem ser associados no momento da preparação.

O controle da qualidade do produto manipulado tem sido objeto de inúmeras discussões e debates visando à sua credibilidade, garantindo ao consumidor eficácia e segurança (Amaral & Vilela, 2002). Uma

das formas de avaliação da qualidade de um produto cosmético pode ser obtida através do estudo de estabilidade, que determina o período de tempo que este pode ser considerado "estável", ou seja, capaz de manter-se com as mesmas características às quais foi desenvolvido (Brasil, 2005).

A estabilidade de uma formulação é determinada pelo espaço de tempo em que o mesmo, em sua embalagem específica, mantém suas características físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas, dentro de limites especificados. Condições forçadas de armazenamento são utilizadas com o propósito de monitorar as reações de degradação e prever o prazo de validade (Stuizer *et al.*, 2005). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005 estabelecendo o *Guia para Realização de Estudos de Estabilidade* (Brasil, 2005) fornecendo bases e diretrizes para planejamento de estudos de estabilidade.

Visando avaliar a ação de diferentes agentes de consistência da fase aquosa foram realizados estudos de estabilidade físico-química de emulsões O/A como forma de seleção de formulações de emulsões.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Todas as matérias-primas utilizadas para a fabricação das emulsões foram de grau farmacêutico empregando-se substâncias e proporções conforme indicado na Tabela I.

TABELA I
Matérias-primas e porcentagens (%p/p) empregadas nas formulações utilizadas na triagem dos agentes emulsificantes e de consistência das preparações

Matéria prima	% p/p	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Álcool cetosteárico etoxilado	6	x				x	x					x	x				
Álcool cetílico	6	x				x	x					x	x				
Cera Lanette® N	12		x					x	x					x	x		
Cera Polawax®	12			x													
Cera Polawax®	10															x	x
Cera Crodabase®	12				x					x	x						
Polímero carboxi-vinílico (Carbopol®)	0,5					x		x		x							
Hidroxietilcelulose (Natrosol®)	0,8						x		x		x	x	x	x	x		x
Metabissulfito de sódio 25% p/v	1											x		x			
EDTA	0,2												x		x		
Ácido kójico	1											x	x	x	x		
Óleo de babaçu	25	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Oleato de decila (Cetiol®V)	5	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Vaselina líquida	5	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Óleo mineral	2															x	x
Butil-hidroxitolueno	0,05															x	x
Essência de camomila	0,3															x	x
Extrato de camomila	2															x	x
Propilparabeno	0,02	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Propilenoglicol	5	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Metilparabeno	0,18	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Água desionizada q.s.p.	100	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Métodos

Preparo das amostras

Os cremes foram preparados de maneira corriqueira fundindo a fase oleosa e a fase aquosa a temperatura de 75°C sob agitação manual constante, sendo a fase aquosa vertida sobre a oleosa sob agitação até o resfriamento passivo (Zanin *et al.*, 2001; Ferreira *et al.*, 2002) de acordo com as Boas Práticas de Manipulação. As formulações foram numeradas de 1 a 16 (Tabela I) e amostras de cerca de 30g armazenadas em potes de polietileno.

Para padrão de comparação manteve-se uma amostra de cada formulação a temperatura ambiente sob abrigo de luz direta, calor e umidade.

Avaliação da estabilidade

Os ensaios de estabilidade foram realizados de acordo com as diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através do *Guia para Realização de Estudos de Estabilidade* da RE nº1, de 29 de julho de 2005 (Brasil, 2005), observando-se os ensaios preliminares e de estabilidade acelerada.

Ensaios preliminares

Os ensaios preliminares para verificação da estabilidade física dos produtos e triagem das formulações estáveis envolveram centrifugação, estresse térmico e avaliação visual (coloração, homogeneidade e separação de fases) de acordo com adaptações da literatura (Silva, 1998; Maia, 2001; Zanin *et al.*, 2001), sendo iniciados após 24 horas da manipulação, com as amostras mantidas a temperatura ambiente.

Centrifugação

Amostra de 5,0g em triplicata foram submetidas a centrifugação a 3500 rotações por minuto, durante 15 minutos (Silva, 1998) utilizando-se centrifuga marca Fanem[®] modelo Excelsa II 206 MP.

Estresse térmico

Amostras de 5,0g, em triplicata, foram submetidas a temperaturas que variaram de 30°C até 60°C, com elevação da temperatura de 10 em 10 graus com manutenção das amostras por 30 minutos em cada valor. Foi utilizado o aparelho termostatzado para banho de água marca Fanem[®] modelo BM 100.

Ensaio de estabilidade acelerada

Para o estudo de estabilidade, amostras de 30,0 g foram armazenadas em estufa marca Fanem[®] modelo Orion 515 à temperatura de 40 ± 2 °C durante 0, 30, 60, 90 e no máximo 120 dias, e após a avaliação do aspecto, odor e coloração, aquelas isentas de sinais de instabilidade foram analisadas quanto ao pH (Maia, 2001; Silva, 1998).

Para análises de pH, as amostras foram preparadas fazendo-se uma solução aquosa a 10% p/v em água previamente neutralizada, com posterior aquecimento a 70°C, resfriamento, filtragem e leitura potenciométrica do filtrado. O pHmetro utilizado foi Analyser[®] modelo pH 300.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ensaios de estabilidade empregam basicamente condições drásticas capazes de estressar os pro-

duto interferindo na estabilidade dos mesmos, sendo mais empregadas as alterações de temperatura e a centrifugação, nos chamados ensaios preliminares ou acelerados (Rieger, 1996). Estes ensaios precisam ser realizados, pois são úteis como um "sistema antecipado de aviso" que pode alertar sobre um problema em potencial relacionado com a formulação, guiando o técnico durante o desenvolvimento do produto em menor tempo. Estes estudos não têm a finalidade de estimar a vida útil do produto, mas sim de auxiliar na triagem das formulações (Brasil, 2005).

O procedimento de centrifugação é eficaz na determinação da instabilidade dos produtos emulsificados, já que a simulação de aumento da força de gravidade pode promover separação de componentes de diferentes densidades, com nas fases óleo e água. Diversos valores de rotação e tempo de centrifugação são citados na literatura (Silva, 1998), entretanto, o uso da ultracentrifugação não é recomendado. Velocidades de rotação moderadas entre 2000 e 5000rpm, durante curto período são muito úteis para verificar o comportamento das gotículas emulsionadas frente a força da gravidade (Reiger, 1996).

A determinação da estabilidade de emulsões nem sempre pode ser avaliada através de métodos rápidos e sensíveis. Assim, é necessário que se acelere a instabilidade submetendo o produto às condições de estresse como calor, exposição a luz, variação térmica, entre outros (Montagner & Corrêa, 2004).

O estresse térmico visa acelerar interações físico-químicas entre as matérias-primas, com formação ou destruição de compostos através do aumento de temperatura num reduzido espaço de tempo (Rieger, 1996).

Para as amostras submetidas ao estresse térmico cuja avaliação visual não indicou sinais de separação de fases, coalescência, perda de viscosidade alteração da coloração, liberação de gases, procedeu-se ao ensaio de estabilidade acelerada.

Estudos de estabilidade fornecem informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto em variadas condições às quais possam estar sujeitos desde sua fabricação até o término de sua validade. A faixa de temperatura normalmente empregada varia entre 37 a 50 °C (Brasil, 2005). Escolheu-se a temperatura de 40 ± 2°C, em função de ser uma temperatura intermediária entre os valores utilizados e também ser comum aos produtos armazenados em prateleiras em diversas localidades do Brasil.

As formulações de 1 a 4, isentas de agente geleificante, apresentaram separação de fases nos primeiros 15 dias à temperatura de 40±2°C. As formulações 5, 7 e 9 contendo agentes geleificantes como o PCV e formulações 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14 e 16 contendo HEC, suportaram maior tempo de armazenamento nessas condições (acima de 30 dias), indicando vantagem do uso desses agentes de viscosidade.

As formulações contendo HEC foram as mais estáveis, e foram reformuladas variando-se a concentração e tipo dos agentes de consistência e tensoativos da fase oleosa, sendo utilizados: ACEE e ACE (formulações 6, 11 e 12), Polawax[®] (16), Crodabase[®] (10) e Lanette[®] N (8, 13 e 14). Verificou-se maior resistência à temperatura para as formulações contendo Lanette[®] N (8) ou Polawax[®] (16), suportando tempo armazenamento de até 60 e 30 dias, respectivamente. Sendo assim, essas

TABELA II
Resultados dos ensaios de estabilidade acelerada das formulações 8 e 16

Formulações	Tempo/dias	Aspecto	Odor	Coloração	pH
8	0	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	6,8 ± 0,26
8	30	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	6,7 ± 0,17
8	60	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	6,8 ± 0,21
8	90	Alteração	Sem alteração	Alteração	NR
16	0	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	7,0 ± 0,01
16	30	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	7,8 ± 0,02
16	60	Alteração	Sem alteração	Alteração	NR

NR - teste não realizado



FIG. 1 - Fotografia das formulações 8 (superior) e 16 (inferior) logo após o preparo (esquerda) e após 60 ou 90 dias (direita) de armazenamento à temperatura de 40 ± 2°C

formulações foram mantidas por até 90 dias de armazenamento (Tabela II).

As formulações 8 e 16 apresentaram estabilidade à temperatura ambiente em todo o experimento servindo como padrão de comparação. As alterações desenvolvidas durante o experimento após 90 e 60 dias, respectivamente, podem ser observadas na Figura 1.

A formulação 8 apresentou uma coloração amarelada e visível separação de fases, contudo não se verificou variação de pH significativa, conforme a Tabela II. Isto provavelmente ocorreu em função da presença da elevada quantidade do óleo de babaçu, o qual pode induzir a desestabilização das micelas e também estar mais susceptível a reações de oxidação.

A formulação 16 apresentou pequena separação de fases e coloração levemente amarelada e com manchas escurecidas, indicando oxidação intensa. Além disso, observou-se significativa alteração dos valores de pH, conforme pode-se verificar na Tabela II, provavelmente associado à degradação de matérias-primas.

Observou-se também ser necessário a elaboração

de um estudo específico para inclusão e seleção de agentes antioxidantes, já que todas as formulações apresentaram sinal de oxidação, em menor intensidade para aquelas contendo EDTA (formulações 12 e 14) ou metabisulfito de sódio (formulações 11 e 13).

CONCLUSÃO

Os agentes de consistência presentes nas fases oleosa e aquosa das emulsões, além dos tensoativos emulsificantes e antioxidantes, desempenharam um papel fundamental na estabilidade das formulações.

Os melhores resultados de estabilidade foram obtidos com as formulações de número 8 e 16, que se mantiveram estáveis por 60 e 30 dias respectivamente sendo que, continham HEC e ACES ou ACEE em sua composição. Portanto os agentes de consistência HEC, ACES e ACEE foram considerados adequados para o aumento da estabilidade física nas formulações avaliadas.

Contudo, para prevenção da alteração de coloração observada nas amostras, provavelmente devida a reações de oxidação, deve-se avaliar sistemas antioxidantes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Programa de Iniciação Científica da Universidade de Sorocaba – Probioc – pelo financiamento deste projeto.

REFERÊNCIAS

- Amaral, M. P. H.; Vilela, M. A. P. Controle de qualidade na farmácia de manipulação. Juiz de Fora: Editora UFJF, 2002.
- Barata, E. A. F. A Cosmetologia: princípios básicos. 1ª ed. São Paulo: Editora Tecnopress, 2002.
- Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Guia para realização de estudos de estabilidade
- Ferreira, A. O.; Brandão, M. F.; Silva, M. A. D. C. G. Guia prático da farmácia magistral. 1ª ed. Juiz de Fora, 2002.
- Florence, A. T.; Attwood, D. Princípios físico-químicos em farmácia. São Paulo: EDUSP, 2003.
- Maia, A. M. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de formulações cosméticas contendo ácido ascórbico, 2001. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
- Montagner, D.; Correia, G.M. Avaliação da estabilidade de cremes com uréia em diferentes pHs. Rev. Bras. Farm., 85 (3): 69-72, 2004.
- Prista, L. V. N.; Morgado, R. M. R.; Lobo, J. M. S. Tecnologia farmacêutica. 6ª ed. Lisboa: Foundation Calouste Gulbenkian, 1 vol, 2003
- Ribeiro, H. M. Teorias de estabilidade de emulsões cosméticas. Cosmetic & Toiletries (edição em português) 14(4): 88-90, 2002.
- Rieger, M. Teste de estabilidade para macroemulsões. Cosmetics & Toiletries (edição em português) 8(5):47-53, 1996.
- Silva, E. C. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de formulações contendo arbutina, associada ou não ao ácido glicólico, 1998. Dissertação de Doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
- Silva, E. C.; Soares, I. C. Tecnologia das emulsões. Cosmetics & Toiletries (edição em português) 8(5): 37-45, 1996.
- Stuizer, H. K.; Tagliari, M. P.; Ferreira, M. P. Estabilidade de shampoos contendo extratos vegetais. Cosmetics & Toiletries (edição em português) 17 (2):77-79, 2005.
- Voigt, R. Tratado de tecnologia farmacêutica. Zaragoza: Acribia, 1982.
- Zanin, S. M.; Miguel, M. D.; Dalmaz, A. C. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. Revista Visão Acadêmica 2(2):47-58, 2001.

Endereço para correspondência
Marta Maria Duarte Carvalho Vila
e-mail: marta.vila@uniso.br